



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

**Michał Chmielewski¹, Tomasz Liberek¹, Julita Śliwarska-Strońska², Julia Kulczycka³,
Agnieszka Perkowska-Płasińska⁴, Michał Studniarek⁵, Bolesław Rutkowski¹**¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Stacja Dializ Diawerum w Starogardzie Gdańskim³Centralne Laboratorium Kliniczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego⁴Instytut Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego⁵Katedra Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Skuteczność mykofenolanu mofetilu w opornym na konwencjonalne leczenie zespole Goodpasture'a — opis przypadku i przegląd literatury

Effectiveness of mycophenolate mofetil in resistant Goodpasture's syndrome — a case report and literature review

ABSTRACT

Goodpasture's syndrome is a rare autoimmune disease characterized by a rapidly progressive glomerulonephritis, alveolar hemorrhage, and the presence of antibodies against glomerular basement membrane (GBM). Despite aggressive immunosuppressive treatment coupled with plasmapheresis sessions, the disease often leads to end-stage renal failure. The levels of anti-GBM antibodies usually turn negative within a few months, and such patients are good candidates for renal transplantation, provided that the antibody titres remain negative for at least 12 months. Here we present a case of a 31-year old patient with end-stage renal failure due to Goodpasture's syndrome and with positive anti-GBM antibody titres, persistent despite repeated

plasmapheresis sessions and prolonged immunosuppressive treatment with cyclophosphamide and steroids. The patient could not be placed on a waiting list for kidney transplantation, since the presence of anti-GBM antibodies is associated with an increased risk of the disease recurrence and accelerated graft loss. Therefore, treatment with mycophenolate mofetil was initiated and resulted in an immediate decline in antibody titres to undetectable levels. Currently, the patient is still with negative anti-GBM antibodies and awaiting his kidney transplantation. This is one of the very first reports on the effectiveness of mycophenolate mofetil in suppressing the production of anti-GBM antibodies.

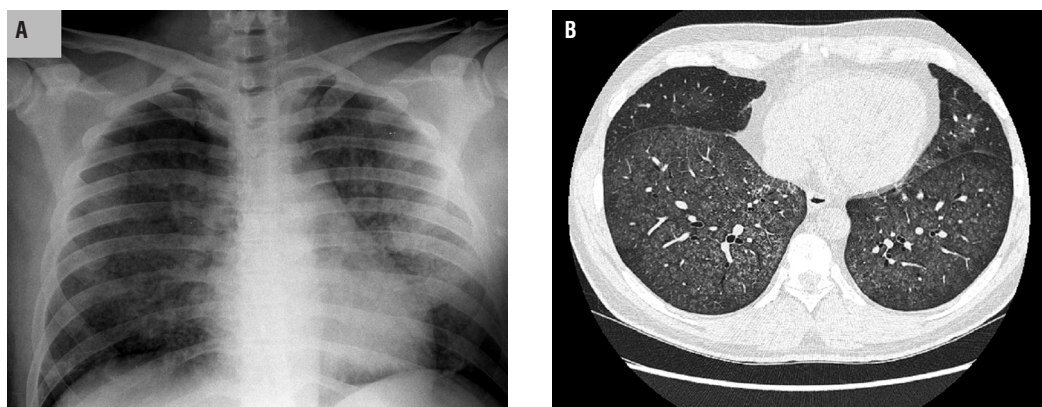
Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 3, 232–235**Key words: Goodpasture's syndrome,
mycophenolate mofetile, case report****Adres do korespondencji:**

dr n. med. Michał Chmielewski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: chmiel@gumed.edu.pl

WSTĘP

Pacjent 31-letni, do tej pory zdrowy, został przyjęty do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwer-

sytetu Medycznego z powodu duszności, anurii i ciężkiego nadciśnienia tętniczego, objawów które rozpoczęły się 2 dni przed hospitalizacją. Przy przyjęciu pacjent był w ciężkim stanie ogólnym, zgłaszał duszność, był znacznie



Rycina 1 A. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej z cechami obrzęku płuc; **B.** Obustronne krwawienie śród płuczerzykowe w obrazie tomografii komputerowej (TK)

przewodniony. Jego ciśnienie krwi wynosiło 210/100 mm Hg, akcja serca — 96 uderzeń na minutę, osłuchowo stwierdzano obustronne trzeszczenia i rżenia drobnobańkowe.

Na podstawie badania przedmiotowego i wyniku zdjęcia rentgenowskiego (ryc. 1A) stwierdzono obrzęk płuc, a w wynikach badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 19 mg/dl, azot mocznika (BUN, *blond urea nitro gen*) 120 mg/dl, stężenie potasu 6,1 mmol/l, stężenie hemoglobiny 7,9 g/dl.

W związku z bezmoczem i obrzękiem płuc założono cewnik czasowy do prawej żyły szyjnej wewnętrznej i rozpoczęto dializoterapię. Następnego dnia wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, w której stwierdzono cechy krwawienia śród płuczerzykowego (ryc. 1B).

Wysunięto podejrzenie zespołu Goodpasture'a i pobrano krew na obecność przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszka (GBM, *glomerular basement membrane*). Faktycznie, przy użyciu testu ELISA (QUANTA Lite® GBM, Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA) stwierdzono bardzo wysokie miano przeciwciał.

Potwierdzono rozpoznanie i rozpoczęto właściwe leczenie. Pacjent otrzymał dożylny puls metylprednizolonu w dawce 1 g przez 3 kolejne dni, po czym zastosowano prednizon w dawce 60 mg dziennie. Podano pierwszy dożylny bolus cyklofosfamid w dawce 750 mg. Równocześnie rozpoczęto zabiegi plazmaferoz z zastosowaniem czterech litrów albumin i świeżo mrożonego osocza jako płynów substytucyjnych. Plazmaferoz wykonywano co drugi dzień. W sumie przeprowadzono 10 zabiegów. Hemodializoterapia nadal była konieczna, zabiegi wykonywano w dni wolne od plazmaferoz.

Wykonano biopsję nerki, w której stwierdzono pólkiściżce komórkowe i włóknisto-

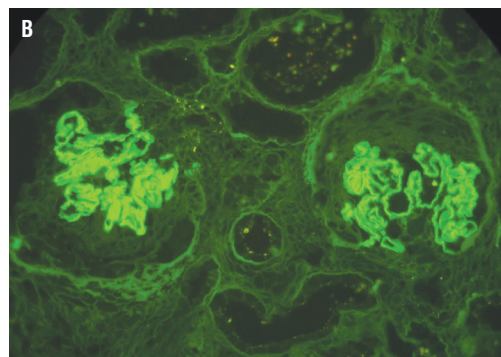
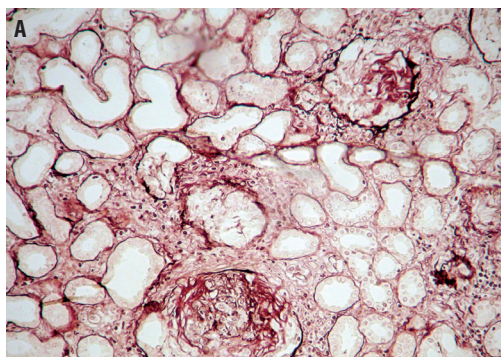
-komórkowe we wszystkich 26 ocenianych kłębuszkach, łącznie ze złożami IgG, a także lekkie łańcuchy kappa i lambda wzdłuż błony podstawnej (ryc. 2). Obraz ten, bardzo charakterystyczny dla zespołu Goodpasture'a jest zazwyczaj związany ze złym rokowaniem, zwłaszcza gdy jest związany z upośledzeniem wydolności nerek.

Zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu ogólnego pacjenta i całkowitej regresji zmian w płucach, potwierdzonej zarówno na zdjęciach rentgenowskich, jak i w badaniu TK. Nie uzyskano jednak powrotu funkcji nerek, dlatego też wytworzono przetokę tętniczo-żylną i kontynuowano dializoterapię w trybie przewlekłym.

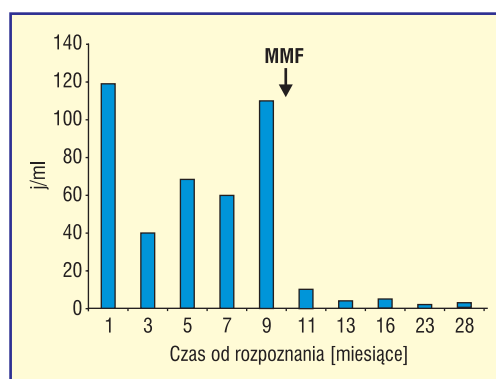
Dawkę prednizonu utrzymywano przez 2 miesiące, po czym stopniowo ją zmniejszono do 10 mg dziennie po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Pacjentowi podano również 6 bolusów cyklofosfamid w odstępach 4-tygodniowych, uzyskując sumaryczną dawkę 4,5 g.

Po 6 miesiącach leczenia miano przeciwciał anti-GBM jest ujemne u znacznej większości chorych. Niestety, u przedstawianego pacjenta poziom przeciwciał pozostawał wysoki. Z tego powodu podjęto decyzję o przedłużeniu terapii cyklofosfamidem o kolejne 3 miesiące z utrzymaniem dotychczasowej dawki prednizonu (10 mg/d.). Jednak po 9 miesiącach miano przeciwciał anti-GBM nadal było wysokie. Podjęto próbę dołączenia do steroidoterapii azatiopryny w dawce 2 mg/kg masy ciała/d. Jednak leczenie to trzeba było przerwać po kilku dniach z uwagi na silne dolegliwości bólowe brzucha i nudności zgłaszane przez pacjenta.

Opierając się na zachęcających, aczkolwiek bardzo nielicznych doniesieniach w literaturze, zdecydowano o rozpoczęciu terapii mykofenolanem mofetilu (MMF). W dawce



Rycina 2 A. Komórkowe i komórkowo-włókniste półksiężce w barwieniu Jonesa; **B.** Linijne złogi IgG wzdłuż błony podstawnej kłębuszka



Rycina 3. Miano przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszka (anty-GBM) od momentu rozpoznania choroby; MMF — mykofenolan mofetilu

750 mg co 12 godzin lek był dobrze tolerowany. Ocenę miana przeciwciał anti-GBM przeprowadzono po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia MMF. Badanie dało wynik ujemny, pierwszy raz od początku choroby (ryc. 3). Pozostawało ujemne przez kolejne 12 miesięcy, w związku z czym pacjenta umieszczono na liście oczekujących na przeszczep nerki. Po kolejnych 3 miesiącach (16 miesięcy od rozpoczęcia podawania MMF) lek stopniowo odstawiono. Obecnie pacjent jest w dobrym stanie ogólnym, od 6 miesięcy nie stosuje MMF, miano przeciwciał anti-GBM jest nadal bardzo niskie.

Zespół Goodpasture'a jest stosunkowo rzadkim, płucno-nerkowym schorzeniem, odpowiedzialnym za nawet 20% przypadków niewydolności nerek spowodowanej gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Zapadalność jest oceniana na mniej niż jeden przypadek na milion populacji na rok [1]. Nazwa zespołu pochodzi od Ernesta Goodpasture'a, który opisał przypadek pacjenta z zespołem płucno-nerkowym w 1919 roku [2]. Schorzenie jest związane z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszka (anty-GBM). Głównym antygenem dla prze-

ciwciał anti-GBM jest domena NC1 łańcucha alfa-3 kolagenu typu IV. Antygen ten występuje zarówno na błonie podstawnej kłębuszków, jak i w pęcherzykach płucnych, stąd główne objawy choroby są związane z nerkami i płucami. Leczenie jest oparte na łącznym stosowaniu steroidów, cyklofosfamid i powtarzanych zabiegach plazmaferezy. Podczas gdy plazmafereza usuwa krążące przeciwciała anti-GBM, leki immunosupresyjne ograniczają produkcję nowych przeciwciał. Skuteczność takiego postępowania zależy w głównej mierze od nasilenia choroby w momencie rozpoczęcia leczenia. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 4 mg/dl, a w biopsji w większości ocenianych kłębuszków stwierdza się półksiężce, to rokowanie dotyczące wydolności nerek jest złe, choroba z reguły prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek [3]. **Tacy pacjenci są najczęściej** dobrymi kandydatami do przeszczepienia nerki, pod warunkiem że miano przeciwciał anti-GBM pozostaje nieoznaczalne przez przynajmniej 12 miesięcy [4, 5]. **Wcześniej** przeszczep lub transplantacja z krążącymi przeciwciałami, wiąże się ze znacznie podwyższonym ryzykiem nawrotu choroby i wczesnej utraty graftu. Histologiczne cechy nawrotu stwierdza się nawet u połowy pacjentów, u których przeszczepu dokonano z krążącymi przeciwciałami anti-GBM [6]. Zazwyczaj miano przeciwciał zmniejsza się do wartości niewykrywalnych standardowymi metodami w ciągu 3–6 miesięcy. Jest to następstwem leczenia, jak również samoograniczającego charakteru schorzenia. Jednak u niektórych pacjentów przeciwciała są nadal obecne po 6 miesiącach leczenia. W tych przypadkach zaleca się przedłużenie terapii steroidami i cyklofosfamidem, a następnie leczenie azatiopryną. To postępowanie okazało się nieskuteczne u opisywanego pacjenta.

Istnieją nieliczne dowody na skuteczność kwasu mykofenolowego (MPA) i MMF

▶▶ Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 4 mg/dl, a w biopsji w większości ocenianych kłębuszków stwierdza się półksiężce, to rokowanie dotyczące wydolności nerek jest złe, choroba z reguły prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek◀◀

w terapii opornego na konwencjonalne leczenie zespołu Goodpasture'a. Prace doświadczalne wskazują, że MMF blokuje syntezę przeciwciał anti-GBM w modelu autoimmunologicznego zapalenia nerek wywołanego rtęcią [7]. Wykazano również jego skuteczność w hamowaniu tworzenia półksiężyców w szczurzym modelu nefropatii anti-GBM [8]. W pracach klinicznych opisywano skuteczność MMF w zmniejszeniu miana przeciwciał anti-GBM do wartości nieoznaczalnych u dziecka z zespołem Goodpasture'a [9], a także efektywność MPA w zmniejszeniu miana przeciwciał u dorosłego pacjenta z nefropatią anti-GBM [10].

Z drugiej strony dotychczas nie opisano niepowodzeń terapeutycznych związanych z zastosowaniem MPA czy MMF. Może być to związane ze skutecznością tych leków, może być jednak także wynikiem zjawiska nazywanego *publication bias*, kiedy prace opisujące niepowodzenia terapeutyczne nie są publikowane. Oczywiście konieczne są kolejne doniesienia, a także większe prospektywne badania, aby potwierdzić nasze obserwacje. Jednak na podstawie badań doświadczalnych, dotychczasowych doniesień i naszych doświadczeń wydaje się uprawnione stwierdzenie, że MMF może się stać użytecznym narzędziem w leczeniu opornego zespołu Goodpasture'a.

STRESZCZENIE

Zespół Goodpasture'a jest rzadką chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, krwotokami śródpecherzykowymi i obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków (GBM). Mimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego wspartego zabiegami plazmaferez, schorzenie to często prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek.

U większości pacjentów poziom przeciwciał anti-GBM zmniejsza się do nieoznaczalnego w ciągu kilku miesięcy od początku choroby. Są oni zwykle dobrymi kandydatami do przeszczepienia nerki, pod warunkiem że miano przeciwciał pozostaje ujemne przez przynajmniej 12 miesięcy.

W artykule przedstawiono przypadek 31-letniego pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu zespołu Goodpasture'a, u którego miano

przeciwciał anti-GBM utrzymywało się na wysokim poziomie, mimo powtarzanych plazmaferez i immunosupresji z użyciem cyklofosfamid i steroidów.

Pacjent nie mógł być umieszczony na liście oczekujących na przeszczep nerki, ponieważ obecność przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków znacząco zwiększa ryzyko nawrotu choroby i wczesnej utraty przeszczepu. Z tego względu rozpoczęto terapię mykofenolanem mofetilu, co spowodowało natychmiastowe zmniejszenie poziomu przeciwciał do wartości niewykrywalnych.

Obecnie w surowicy pacjenta nadal nie stwierdza się obecności przeciwciał, a sam chory jest zgłoszony do zabiegu przeszczepienia nerki. Jest to jeden z pierwszych przypadków opisania skuteczności mykofenolanu mofetilu w hamowaniu produkcji przeciwciał anti-GBM.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 3, 232–235

Słowa kluczowe: zespół Goodpasture'a, mykofenolan mofetilu, opis przypadku

1. Peto P., Salama A.D. Update on antglomerular basement membrane disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (1): 32–37.
2. Goodpasture E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am. J. Med. Sci.* 1919; 158: 863–870.
3. Pusey C.D. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int.* 2003; 64 (4): 1535–1550.
4. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (7): 1260–1265.
5. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.2.5. Chronic graft dysfunction. Late recurrence of primary glomerulonephritides. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 16–18.
6. Choy B.Y., Chan T.M., Lai K.N. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (11): 2535–2542.
7. Nieto E., Escudero E., Navarro E. i wsp. Effects of mycophenolate mofetil in mercury-induced autoimmune nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (4): 937–945.
8. Takeda S., Takahashi M., Sado Y. i wsp. Prevention of glomerular crescent formation in glomerulonephritis by mycophenolate mofetil in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (9): 2228–2236.
9. Filler G., Hansen M., LeBlanc C. i wsp. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18 (5): 445–449.
10. Kiykim A.A., Horoz M., Gok E. Successful treatment of resistant antglomerular basement membrane antibody positivity with mycophenolic acid. *Intern. Med.* 2010; 49 (6): 577–580.

Piśmiennictwo